

© EPDOC / EPO

PN - JP2003212756 A 20030730

PD - 2003-07-30

PR - JP20020012096 20020121

OPD - 2002-01-21

TI - **DRUG** SUSTAINED RELEASE AGENT

IN - INOUE AKIRA; IRIE HIROYUKI; HAKAMAZUKA KOJI; MATSUOKA NAOYUKI; NAKAMURA TAKEAKI

PA - OLYMPUS OPTICAL CO

IC - A61K9/20

© WPI / DERWENT

TI - Sustained release chemical agent includes **calcium phosphate** type ceramic **porous** granules having first biodegradable organic material film, and particles of second biodegradable organic material having **medica** agent, formed by pressure

PR - JP20020012096 20020121

PN - JP2003212756 A 20030730 DW200374 A61K9/20 007pp

PA - (OLYU) OLYMPUS OPTICAL CO LTD

IC - A61K9/20

AB - JP2003212756 NOVELTY - A sustained release chemical agent consists of **calcium phosphate** type ceramic **porous** granules having a first biodegradable organic material film on the surface and particles of second biodegradable organic material containing **medica** agent, which are formed by pressure.

- USE - As sustained release **medica** agent containing antiinflammatory, antitumor, anticancer **drugs** and antibiotics and as bone replacement material.

- ADVANTAGE - The sustained release **medica** agent has high strength and gradually releases the chemical agent over prolonged period. The release agent has bone conduction ability due to the presence of **calcium** type ceramics.

- DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows sectional drawing of layers of sustained release **medica** agent. beta -TCP granule 1

- first PLGA layer 2

- first beta -TCP layer 3

- second PLGA layer 4

- second beta -TCP layer 5

- third PLGA layer 6

- (Dwg.1/3)

OPD - 2002-01-21

AN - 2003-783319 [74]

© PAJ / JPO

PN - JP2003212756 A 20030730

PD - 2003-07-30

AP - JP20020012096 20020121

IN - INOUE AKIRA; IRIE HIROYUKI; MATSUOKA NAOYUKI; HAKAMAZUKA KOJI; NAKAMURA TAKEAKI

PA - OLYMPUS OPTICAL CO LTD

TI - **DRUG** SUSTAINED RELEASE AGENT

AB - PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a **drug** sustained release agent having a high strength, capable of sustainably releasing a wide range of **drugs** over a long period and having excellent bone conductivity.

- SOLUTION: This **drug** sustained release agent is obtained by mixing **calcium phosphate** ceramic **porous** granules having a film of a first biodegradable organic material on the surface with particles of a second biodegradable organic material containing the **drug** and pressure molding the resultant mixture. Furthermore, the **drug** sustained release agent comprises the **calcium phosphate** ceramic **porous** granules containing the first **drug**, a biodegradable organic material layer formed by coating the surface of the **porous** granules therewith and a **calcium phosphate** ceramic layer formed by coating the surface of the biodegradable organic material layer and containing the second **drug**.

I - A61K9/20

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-212756

(P2003-212756A)

(43) 公開日 平成15年7月30日 (2003.7.30)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 9/20

識別記号

F I

A 6 1 K 9/20

テマート* (参考)

4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2002-12096(P2002-12096)

(22) 出願日 平成14年1月21日 (2002.1.21)

(71) 出願人 000000376

オリンパス光学工業株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(72) 発明者 井上 晃

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ
ンパス光学工業株式会社内

(72) 発明者 入江 洋之

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ
ンパス光学工業株式会社内

(74) 代理人 100058479

弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

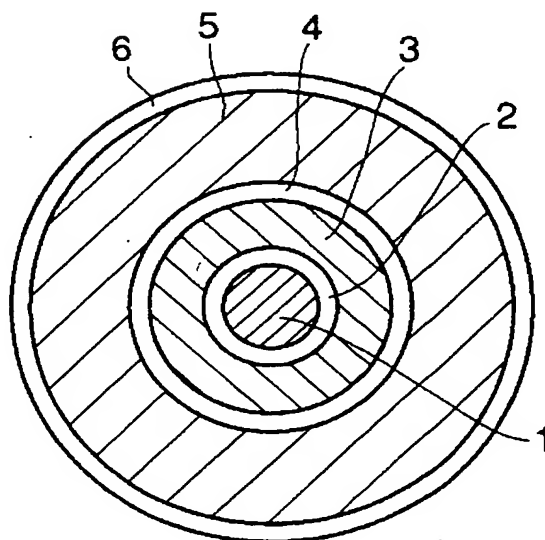
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤徐放剤

(57) 【要約】

【課題】 高い強度を有し、広範囲の薬剤を長期にわたり徐放することの可能な、優れた骨伝導能を有する薬剤徐放剤を提供すること。

【解決手段】 表面に第1の生分解性有機材料の被膜を有するリン酸カルシウム系セラミック多孔質顆粒と、薬剤を含む第2の生分解性有機材料の粒子とを混合し、加圧成形してなることを特徴とする。また、第1の薬剤を含有するリン酸カルシウム系セラミック多孔質顆粒と、この多孔質顆粒の表面に被覆された生分解性有機材料層と、この生分解性有機材料層の表面に被覆された、第2の薬剤を含有するリン酸カルシウム系セラミック層とを具備することを特徴とする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】表面に第1の生分解性有機材料の被膜を有するリン酸カルシウム系セラミック多孔質顆粒と、薬剤を含む第2の生分解性有機材料の粒子とを混合し、加圧成形してなることを特徴とする薬剤徐放剤。

【請求項2】前記第2の生分解性有機材料の粒子が、少なくとも2種類の薬剤を含有する少なくとも2種類の生分解性有機材料からなることを特徴とする請求項1に記載の薬剤徐放剤。

【請求項3】第1の薬剤を含有するリン酸カルシウム系セラミック多孔質顆粒と、この多孔質顆粒の表面に被覆された生分解性有機材料層と、この生分解性有機材料層の表面に被覆された、第2の薬剤を含有するリン酸カルシウム系セラミック層とを具備することを特徴とする薬剤徐放剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、担体としてリン酸カルシウム系セラミックを用いた薬剤徐放剤に関する。

【0002】

【従来の技術】局在する炎症や腫瘍等に対する薬物治療では、例えば、抗癌剤や抗生物質などが使用されている。しかし、これらの薬剤には重篤な副作用を有するものが多く、また、全身投与しても患部に作用する量は極めて少量となる。このため、薬剤の患部に選択的にかつ適量を投与する方法として、薬剤を担体に担持させた、生体内患部に埋入して薬剤を徐放させる薬剤徐放剤が提案されている。

【0003】このような薬剤徐放剤のための担体として、ゼラチンやポリ乳酸に代表される、生体内で徐々に分解され、最終的には生体内に吸収されて消滅する生分解性有機材料が用いられている。従来の薬剤徐放剤は、このような生分解性有機材料からなる担体と所望の薬剤とを混合することにより製造されている。

【0004】しかし、このような生分解性有機材料を担体とする薬剤徐放剤の薬物の徐放特性は、担体の分解性に依存する。すなわち、担体の分解量が多い場合、薬剤も多く徐放され、長期的に一定の徐放特性を維持することができない。

【0005】また、同様に、薬剤徐放剤の担体として生体適合性に優れたリン酸カルシウムが検討されたが、必要とする徐放特性を得ることができなかった。そのため、特開昭61-47401号公報では、比表面積が50~300m²/gであるリン酸カルシウムに薬剤などの被放散物質を吸着させることが提案されている。また、特開平10-279471号公報では、多孔質リン酸カルシウムへの薬剤の含浸効率を向上させるため、薬剤溶液にリン酸カルシウムを浸漬し、63~254mmHgに減圧することが提案されている。

【0006】しかし、このようなリン酸カルシウムを担

体とする徐放剤は、薬剤が担架されている状態が物理的な作用によるものであるため、埋入初期に大量の薬剤が放出されるのみであり、この徐放剤も長期的に一定の徐放特性を維持し得るものではない。

【0007】そこで、特開平6-298639号公報では、一定量の薬物を長期間にわたり徐放させることを目的として、薬物と生分解性有機材料との複合体およびセラミックスを包含する複数の層を有する薬剤徐放剤が提案されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、特開平6-298639号公報で提案された薬剤徐放剤は、上述のように薬物と生分解性有機材料との複合体およびセラミックスとの多層構造を有し、一定量の薬物を長期間にわたり徐放させるものであるが、薬剤と生分解性有機材料とを複合させる際、生分解性有機材料を加熱溶融させながら混合する必要があるため、複合可能な薬物として、比較的熱的安定性を有する薬物が対象となり、選択できる薬物が極めて少なく、そのため適用可能な疾患への有効性、効果が低いという問題がある。なお、熱的安定性の低い薬物を用いる場合、生分解性有機材料の粉末と薬剤粉末とを混合し、さらに、セラミックス粉末を混合した後、圧縮成形するのではあるが、最外層においてセラミックスの割合を大きくせざるを得ないため、被膜としての強度が十分でなく、取扱いが困難であるという問題もある。

【0009】本発明は、上記従来の問題点を解決するためになされたもので、高い強度を有し、広範囲の薬剤を長期にわたり徐放することの可能な、優れた骨伝導能を有する薬剤徐放剤を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため、第1の発明は、第1の生分解性有機材料の被膜を有するリン酸カルシウム系セラミック多孔質顆粒と、薬剤を含む第2の生分解性有機材料の粒子とを混合し、加圧成形してなることを特徴とする薬剤徐放剤を提供する。

【0011】第1の発明に係る薬剤徐放剤において、第2の生分解性有機材料の粒子が、少なくとも2種類の薬剤を含有する少なくとも2種類の生分解性有機材料からなることが望ましい。

【0012】また、第2の発明は、第1の薬剤を含有するリン酸カルシウム系セラミック多孔質顆粒と、この多孔質顆粒の表面に被覆された生分解性有機材料層と、この生分解性有機材料層の表面に被覆された、第2の薬剤を含有するリン酸カルシウム系セラミック層とを具備することを特徴とする薬剤徐放剤を提供する。

【0013】本発明の薬剤徐放剤に使用する生分解性有機材料としては、例えば、乳酸、グリコール酸、ラク톤の重合体もしくは共重合体、アルブミン、デキストラン、脂肪酸エチルエステル、ゼラチン、キチン、キトサ

ン等を挙げることが出来る。

【0014】また、本発明の薬剤徐放剤に使用する薬剤としては、特に制限するものではなく、抗生物質、合成抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、抗癌剤、免疫能増強剤、抗ウィルス剤抗真菌剤、免疫療法剤、細胞賦活用薬、ホルモン剤、解熱鎮痛消炎剤、骨形成因子などを挙げることが出来る。

【0015】なお、骨補填材としての骨形成能を向上させるため、薬剤として骨形成因子のBMP (Bone Morphogenetic Protein)、FGF (Fibroblast Growth Factor)、TGF- β (Transforming Growth Factor- β)、IGF (Insulin-like Growth Factor)、PDGF (Platelet-Derived Growth Factor)、VEGF (Vascular Endothelial cell Growth Factor) などを用いることも可能である。

【0016】リン酸カルシウム系セラミック（以下、リン酸カルシウムと呼ぶ）としては、ハイドロキシアパタイト (HAP) や β -リン酸三カルシウム (β -TCP) などを挙げることが出来る。これらのリン酸カルシウムは生体適合性が高く、骨欠損部に充填した場合、その周辺に直接新生骨を形成することが知られている。その中でも、 β -TCPは、生体適合性、骨形成に優れている上、生体吸収性にも優れており、骨欠損部に充填した場合、経時的に自家骨に置換するという特徴を有する。

【0017】本発明に用いられる β -TCPは、メカノケミカル法で作製した β -TCP粉末を原料とし、気孔率50~90%、連通する気孔径50~1000 μ mと5 μ m以下の気孔を有することが好ましい。これは、50~1000 μ mの気孔が β -TCP内部への細胞の進入などに寄与し、5 μ m以下の気孔が生体内での吸収を効率良くさせるためである。

【0018】なお、 β -TCPは一般に骨伝導能と生体吸収性の性質を併せ有するが、その合成プロセスによりその性能は左右され、メカノケミカル法により合成された β -TCPが最も骨補填材として優れている。

【0019】以上のように構成される本発明に係る薬剤徐放剤は、高い強度を有し、広範囲の薬剤を長期にわたり徐放することの可能であるとともに、優れた骨伝導能を有している。

【0020】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について説明する。

【0021】第1の発明に係る薬剤徐放剤は、表面に第1の生分解性有機材料の被膜を有するリン酸カルシウム系セラミック多孔質顆粒（以下、リン酸カルシウム顆粒と呼ぶ）と、薬剤を含む第2の生分解性有機材料の粒子とを混合し、加圧成形してなることを特徴とする。この場合、リン酸カルシウム顆粒には、薬剤が含まれていてもよい。薬剤としては、上述のものを用いることが出来

る。

【0022】第1の発明に係る薬剤徐放剤において、リン酸カルシウム顆粒の粒径は、100~5000 μ mであるのが好ましい。また、第1の生分解性有機材料の膜厚は、0.1~50 μ mであるのが好ましい。

【0023】リン酸カルシウム顆粒に第1の生分解性有機材料を被膜する方法は、特に限定されるものではないが、生分解性有機材料を緩衝液もしくは有機溶剤に溶解し、その溶液中に所望の形状のリン酸カルシウム粒子を浸漬し、取り上げ、次いで乾燥するキャスト法が、容易な方法であるため、好ましく用いることが出来る。

【0024】また、リン酸カルシウム顆粒に薬剤を含ませる方法は、特に限定されるものではないが、薬剤を緩衝液で希釈し、その溶液中に所望の形状のリン酸カルシウム顆粒を浸漬し、取り上げ、次いで乾燥する方法を用いることが出来る。なお、乾燥の際、凍結乾燥させることで、薬剤のリン酸カルシウム顆粒表面への化学的吸着を向上させることができる。

【0025】薬剤を含む第2の生分解性有機材料の粒子の粒径は、100~5000 μ mであるのが好ましい。第2の生分解性有機材料に薬剤を含ませる方法は、特に限定されるものではないが、それぞれの粉末を混合・加圧成形する方法、薬剤を緩衝液に希釈した後、生分解性有機材料と混合する方法、生分解性有機材料を溶剤に溶解し、その溶液中に薬剤を滴下し、マイクロカプセルを作製する方法などが容易な方法である。もちろん、薬剤が熱的に安定なものであれば、加熱溶融による混合も可能である。

【0026】なお、第1の生分解性有機材料の被膜を有するリン酸カルシウム系セラミック多孔質顆粒と、薬剤を含む第2の生分解性有機材料の粒子の混合割合（重量比）は、1:9~9:1であるのが好ましい。

【0027】以上のように、第1の発明に係る薬剤徐放剤は、表面に第1の生分解性有機材料の被膜を有するリン酸カルシウム系セラミック多孔質顆粒と、薬剤を含む第2の生分解性有機材料とを混合し、加圧成形してなるものであるため、生分解性有機材料の生分解に伴い、保持されている薬剤が長期にわたり徐放することが出来る。また、骨に関わる疾患で骨欠損部に充填した場合、生分解性有機材料が分解、吸収後、リン酸カルシウムを足場として、骨形成が進み、骨補填材として有効に働くことが出来る。さらに、複数の薬剤を複数の生分解性有機材料の粒子に複合させ、3種の複合体を混合することにより、複数の薬剤の薬効を得ることができる。

【0028】次に、第2の発明に係る薬剤徐放剤は、第1の薬剤を含有するリン酸カルシウム顆粒と、この顆粒の表面に被覆された生分解性有機材料層と、この生分解性有機材料層の表面に被覆された、第2の薬剤を含有するリン酸カルシウム系セラミック層とを具備する、即ち、多層構造を有することを特徴とする。この場合、生

分解性有機材料に第3の薬剤を含ませることも可能である。

【0029】第2の発明に係る薬剤徐放剤において、リン酸カルシウム顆粒の粒径は、100～5000 μ mであるのが好ましい。また、生分解性有機材料層の膜厚は、0.1～500 μ mであるのが好ましい。更に、第2の薬剤を含有するリン酸カルシウム系セラミック層の膜厚は、50～1000 μ mであるのが好ましい。

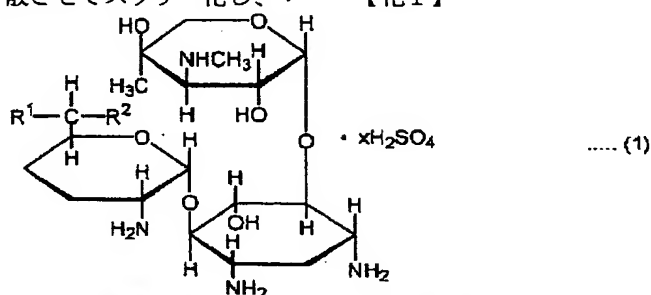
【0030】リン酸カルシウム顆粒に薬剤を含ませる方法および生分解性有機材料の被膜形成方法は、上述の通りである。また、リン酸カルシウム被膜の形成方法は、特に限定されるものではないが、メカノケミカル法で作製した β -TCP粉末を水に分散させてスラリー化し、*

*このスラリーに所望の薬剤を混合して薬剤混合スラリーとし、この混合スラリーを用いて、通常の方法に従い、形成することが出来る。

【0031】第1の薬剤および第2の薬剤は、上述した通りであるが、第1の薬剤として、下記式(1)に示す硫酸ゲンタマイシンや下記式(2)に示すテイコブラニンのような抗生物質、下記式(3)に示すよう塩酸ドキソルピシンのような抗癌剤を用いた場合、これら薬剤は多くの極性基を有しているため、これら極性基とリン酸カルシウム顆粒の表面とが電気化学的に吸着するので好ましい。

【0032】

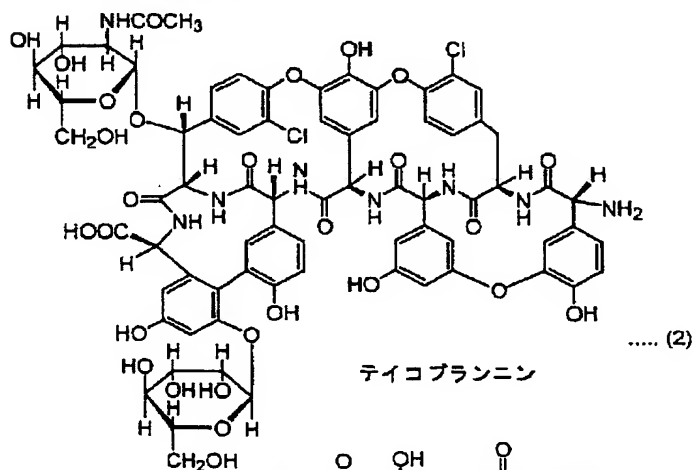
【化1】



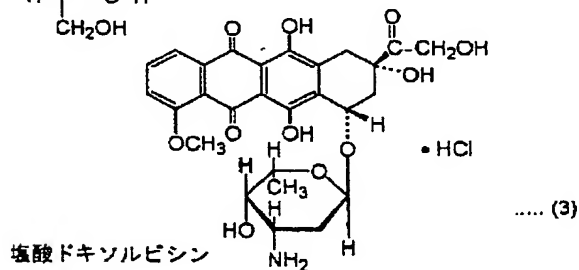
硫酸ゲンタマイシンC₁:R¹=CH₃ R²=NHCH₃

硫酸ゲンタマイシンC₂:R¹=CH₃ R²=NH₂

硫酸ゲンタマイシンC_{1a}:R¹=C R²=NH₂



テイコブラニン



塩酸ドキソルピシン

【0033】以上のように、第2の発明に係る薬剤徐放剤は、第1の薬剤を含有するリン酸カルシウム顆粒と、この顆粒の表面に被覆された生分解性有機材料層と、この生分解性有機材料層の表面に被覆された、第2の薬剤を含有するリン酸カルシウム系セラミック層とを具備

※50

※し、即ち、リン酸カルシウム顆粒を中心として、生分解性有機材料層とリン酸カルシウム層の多層構造を有するため、生分解性有機材料層の膜厚により薬剤の徐放特性を制御することが可能である。また、各層に異なる薬剤を複合することにより、複数の薬剤の薬効を必要な時期

に徐放させることができる。

【0034】以下、本発明の種々の実施例について説明する。

【0035】[実施例1] 原料とする β -TCP粉末は、メカノケミカル法により以下のようにして作製した。

【0036】まず、炭酸カルシウム粉末とリン酸水素カルシウム2水和物粉末を1:2のモル比になるように秤量し、これに純水を加えてスラリーを調製した。このスラリーをボールミルにて約24時間磨砕し、反応させた後、乾燥し、次いで750~900℃で焼成して、 β -TCP粉末を得た。

【0037】このようにして得た β -TCP粉末を用いて、多孔質顆粒を作製した。即ち、 β -TCP粉末に純水、解膠剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル系あるいはポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル系の界面活性剤を所定量加えた。これをミキサーなどで混合し、発泡させ、乾燥し、1000~1100℃で焼成した。これにより、50~80%の気孔率、50~1000 μ m及び5 μ m以下の気孔分布を有する β -TCP多孔体を得た。さらに、この β -TCP多孔体を粉砕して多孔質顆粒を得た。なお、顆粒径は500~1000 μ mとした。

【0038】上述のようにして作製した β -TCP多孔質顆粒を、緩衝液もしくは生理食塩水で希釈したゼラチン溶液中に浸漬し、次いで取り出して乾燥することで、 β -TCP多孔質顆粒表面にゼラチン被膜を形成させた。なお、ゼラチン被膜の膜厚は、希釈するゼラチン濃度もしくは、浸漬回数などにより調整した。また、 β -TCP多孔質顆粒に骨形成因子として、BMPを事前に含有させることで、骨補填材としての効果を向上させることもできる。BMPの β -TCP多孔質顆粒への複合は、BMPの緩衝液中に β -TCP多孔質顆粒を浸漬し、取り出して凍結乾燥することにより行うことが出来る。

【0039】一方、ゼラチンと薬剤とを複合した。複合は、薬剤としてゲンタマイシンを用い、緩衝液もしくは生理食塩水で希釈したゼラチン溶液に500~1000 μ m程度の大きさになるように滴下することにより行われた。

【0040】上述のようにして得られた β -TCP多孔質顆粒と、ゲンタマイシンとゼラチンの複合体粒子とを1:1の割合になるように混合し、40℃の温度に保持された、内部に内径8mmの球状のキャビティが形成されたステンレス製の2つの割鑄型に鑄込み、加圧成形した。このようにして、表面にゼラチン被膜を有する β -TCP多孔質顆粒と、薬剤とゼラチンとの複合粒子とが加圧成形されてなる、外径8mmの球状の徐放剤を得た。

【0041】以上のようにして製造された徐放剤による

と、骨補填材としての β -TCPと薬剤とを併用することで、骨髓炎を伴う疾患の病巣搔爬部に施すと、骨形成・自家骨置換作用に加え、骨髓炎を沈静化させる作用をも発揮される。また、薬剤としての抗生剤を局所投与することになるため、全身投与に比べ、副作用が少ないという利点がある。更に、 β -TCPに骨形成因子としてBMPを複合しているため、骨誘導能を有する骨補填材を得ることが可能である。

【0042】[実施例2] 実施例1と同様の β -TCP多孔質顆粒を用い、ゼラチンの代わりにポリ乳酸を用いた。薬剤は、抗生剤としてゲンタマイシンとテイコoplanニンとを用いた。 β -TCP顆粒、ゲンタマイシンとポリ乳酸複合体、およびテイコoplanニンとポリ乳酸複合体とを2:2:1の重量比となるように混合し、実施例1と同様にして加圧成形し、外形10mmの球状の徐放剤を得た。

【0043】このようにして得た徐放剤は、ゲンタマイシンとテイコoplanニンの2つの薬剤の薬効を示すことができ、効果的に抗生剤の局所投与が可能となる。なお、複合する薬剤はこれらに限定されるものではなく、所望する薬効に合わせて適宜任意のものを選択することが可能である。

【0044】[実施例3] 図1~図3を参照して本実施例に係る徐放剤について説明する。

【0045】本実施例に係る徐放剤は、図1に示すように、中央にある β -TCP顆粒1の表面に、第1のポリ乳酸-ポリグリコール酸（以下、PLGA）層2、第1の β -TCP層3、第2のPLGA層4、第2の β -TCP層5、および第3のPLGA層6を順次積層することにより構成されている。

【0046】このように構成される徐放剤において、 β -TCPとしては、実施例1と同様のものを用いた。中央の β -TCP顆粒1には骨形成因子であるBMPを含浸しており、中間の第1の β -TCP層3には抗炎症作用を持つステロイド剤としてプレドニンが含浸しており、外側の第2の β -TCP層5には、抗生剤としてテイコoplanニンが含浸してある。

【0047】本実施例に係る徐放剤は、以下のようにして製造される。

【0048】まず、緩衝液で希釈したBMP溶液に粒径5mmの β -TCP顆粒を浸漬し、取り上げ、凍結乾燥することにより、BMPと β -TCPの複合体を得た。この複合体に、実施例1と同様にしてPLGAを200 μ mの厚さになるように被覆した。

【0049】次いで、前述した β -TCP粉末を水に分散してスラリー化し、このスラリーに更にプレドニン粉末を混合した。このスラリーおよびPLGAが被覆された複合体を、図2に示すような形状の、内部に内径8mmの球状径のキャビティ21a、22aが形成されたテフロン（登録商標）製の2つの割鑄型21、22に鑄込

んで、加圧成形した。図2において、参照符号11はPLGAが被覆された複合体を、23、24は、スラリーをそれぞれ示す。次に、割鑄型21、22から取出された複合体に、PLGAを300 μ mの厚さになるように被覆した。

【0050】その後、PLGAが被覆された複合体、およびティコプランニンを混入した β -TCPスラリーを、図2に示すような形状の、内部に内径10mmの球状のキャビティ21a、22aが形成されたテフロン製の2つの割鑄型21、22に鑄込んで、加圧成形した。そして、割鑄型21、22から取出された複合体に、PLGAを300 μ mの厚さになるように被覆し、図1に示すような徐放剤を作製した。なお、 β -TCPに複合する薬剤は上述のもの限定はされず、所望する薬効に合わせて適宜選択することが可能である。

【0051】図3は、以上のようにして製造された徐放剤を用いた場合の、経過時間と薬剤放出量との関係を示す特性図である。図3に示すように、第3のPLGA層6は、その膜厚にも依存するが、2週間程度で生体内で吸収され、外側の第2の β -TCP層5に含まれているティコプランニン（抗生剤）が徐放される。その後、時間経過とともに、第1の β -TCP層3に含まれているプレドニン（ステロイド）、および β -TCP顆粒1に含まれているBMP（骨形成因子）の薬剤が順次徐放される。骨形成因子であるBMPが徐放される際には、徐放剤を充填した部位の炎症が沈静化していることが望ましい。それにより、BMPを含む β -TCPの骨補填材

としての有効性も向上する。

【0052】なお、本実施例に係る薬剤徐放剤では、各層の膜厚を制御することにより、薬剤の徐放特性を制御することが可能である。

【0053】

【発明の効果】以上詳細に説明したように、本発明によれば、高い強度を有し、広範囲の薬剤を長期にわたり徐放することの可能であるとともに、優れた骨伝導能を有する薬剤徐放剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施形態に係る薬剤徐放剤の層構造を示す断面図。

【図2】本発明の一実施形態に係る薬剤徐放剤の製造に用いる加圧成形法を説明する図。

【図3】本発明の一実施形態に係る薬剤徐放剤の徐放特性を示す特性図。

【符号の説明】

1... β -TCP顆粒

2...第1のPLGA層

3...第1の β -TCP層

4...第2のPLGA層

5...第2の β -TCP層

6...第3のPLGA層

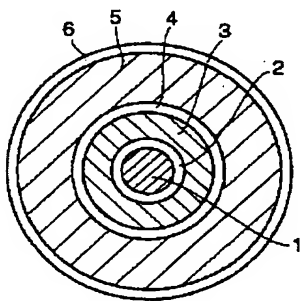
11...複合体

21、22...割鑄型

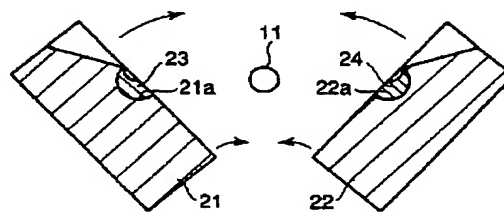
21a、22a...キャビティ

23、24...スラリー。

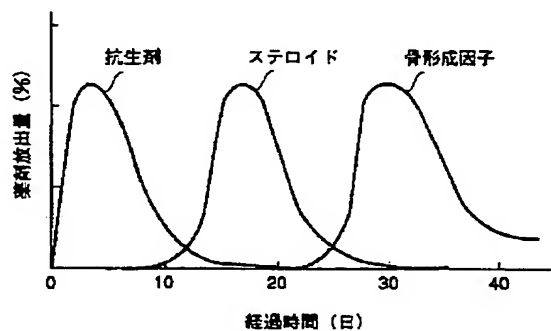
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 松岡 直之
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ
ンパス光学工業株式会社内

(72)発明者 袴塚 康治
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ
ンパス光学工業株式会社内

(72)発明者 中村 剛明
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ
ンパス光学工業株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA41 AA94 BB32 CC21 CC26
CC27 DD09 DD25 DD26 EE42
FF31 FF36

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.